MODULARIO

09/765581 PCT/EP MoD c & 0 1 & -71 2 1

# MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

REC'D 16 AUG 2000

**WIPO** PCT



EP00/6121

**EPO - DG 1** 

02. 08. 2000

INV. INT.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 002406

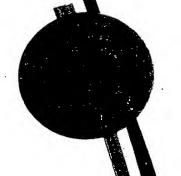
Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito

# **PRIORITY** DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

25 LUB. 2000 Roma, lì ....

P-IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE Dr. A. TESTA



DEPERSENTANTE DIT. BICHERENTE PRISSO L'ULILIA.  COPPORE DONE  DP. Deigo Pallini ed altri  COPPORE DONE  CORO di Porta Vittoria  DONICITO ELITTUDO ESTINATATO  CONTROLLA PUBBLICO:  COMPLESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TITULO  COMPLESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TITULO  COMPLESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TITULO  COMPLESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TITULO  COMPLESSI DI PORTO  COPPORTI COMPLESSI DI PORTO  SE ISTANZA: DATA L'/L'/L REPORTO  COPPORTE ROPE  10 MASCACNI Paolo  11 MASCACNI Paolo  12 BOTTONI Giuseppe  4)  CONTROLLA BILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  11 MASCACNI PAOLO  12 BOTTONI GIUSEPPE  4)  CONTROLLA BILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  13 CENTRO ABILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  14 CENTRO ABILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  15 CENTRO ABILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  16 CENTRO ABILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  17 CONTROLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  18 CENTRO I DEI CONTROLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  19 CENTRO I DEI CONTROLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  10 CENTRO ABILLIATO DI RACCOLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  10 CENTRO I DEI CONTROLLA COLTURE DI MICRORSANISMI. denominazio  10 CENTRO I DEI CONTROLLA COLTURE DI MICRORSANIMI. denominazio  10 CENTROLLA COLTURE DI MICRORSANIMI Denominazio  11 CENTROLLA COLTURE DI MICRORSANIMI Denominazio  12 CENTROLLA COLTURE DI MICRORSANIMI Denominazio  13 CENTROLLA COLTURE DI MICRORSANIMI DENOMINAZIONE DI INDIPERIO I CONTROLLA DEL CONTROLLA DEL CONTROLLA DEL COLTURE DI MICRORSANIMI DENOMINAZIONE DI INDIPERIO I CONTROLLA DEL CONTROLLA D	TATE COUL				
ANOTORADORS SECULIA A PUBBLICE SI NO SE STANZA DATA INCIDENTAL CONTROL SECULIA	T. Market breuger	M DDULG A	n Waldello III - Wendid Eldelo II Fi	227 mm. 17 dr./15	
ITALFARMACO S.p.A.    Concent   Milano	VERTING.	E. V. 1. 18.	MCH POM	IANC FREVETTLE N	TENT TA
TTALFARMACO S.p.A.	A A W E	ROCESSIE IL Tyliki, FUBBLICG ケハ人 「名金 人 名)人	REINEOCHAALE, GEN DSAC HISERVE, ANTICIPAT	REVETTO PER INVENSION	DOMANDA DE
Secretarial	M.G.	The state of the s		(1)	. DICHIEDENTE
ESSECIAL EXPONENTIAL DIT. RICHELIUM E PRESSU LULEA.  CONCORDING DELLE PRESSULULEA.  CONCORDING DELLE PRESSULULEA.  CONCORDING DELL'INTRO DESTINATE DIT. RICHELIUM E PRESSULULEA.  CONCORDING DELL'INTRO DESTINATE DELL'INTRO DELL'INTRO DELL'INTRO DELL'INTRO DESTINATE DELL'INTRO DESTINATE DELL'INTRO DESTINATE DELL'INTRO DESTINATE DELL'INTRO DEL	SP SP		) S.p.A.	ITALFARMA(	1) Denominasi
Concentrations   Property   Proposed   Property   Property   Property   Proposed   Property   Pro	420158	codice [0.0,7,37,42]		Milano	Eesinenza
REPORTEDIATE DEL RICHEDENTE PRESSO L'ULE.No. Coprigne nome  The Deligo Pollini ed altri Coprigne nome  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Milano   coo fecció de color  (Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  (C. so di Porta Vittoria   9   eta Stanza Onta   1   1   1   1   1   1   1   1   1				one !	
BAPPRESENTANTE BEL RICHEBURTE PRISSO I U.B.D.  COPPORE ROTE OF PAILINI EN CONTROL SUPPRISON I CONTROL PAILINI EN CONTROL PAILINI PAILINI EN CONTROL PAILINI PAILIN	دار الساد الصاد لربا حاسل بالسا	codice Little		1115	•
CONTROL AGELIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CENTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CENTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CENTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  COMPINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  CIUNEMINITAZIONI SPECIALI  NESSUNA  COLTRO AGILIANTO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, escominazio  COLTRO AGILIANTO DI					
Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  C.so di Porta Vittoria   9					B. HAPPRESENT
DOMICHO ELETTINO Restinatario  C.SSO di Porta Vittoria  DOMICHO ELETTINO Restinatario  VIE  VIE  VIE  COMPLESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  INTERPALA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:  SIL NO  SE ISTANZA: DATA  VIII MASCAGNI Paolo  SE DOTTONI Giuseppe  4)  PREDIOTI  RABIOTAZIONI GIUSEPPE  4)  CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGAMISMI, derominano  CICLIANO	<del>  _ </del>	t coo. tiscale			copnome nom
DOMICILIO ELETTIVO essinataria  Via Ciasse proportia (sez/Circo)  ITTULO  Ciasse proportia (sez/Circo)  ITTULO  Ciasse proportia (sez/Circo)  ITTULO  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  COMPILESSI di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  SE STANZA DATA [//] // // // // // // // // // // // //	201,22 (prov) M.I	20		Studio of apportuniza	denominazion
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TIGIPATA ADDESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE STANZA: DATA	(prov) C.3.3	Cap Cap	coria   G S   Gitte MII	<u>o di Porta Vi</u>	C.s
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodes Complessi di paroxetina con complessi delle di descrizione Complessi di paroxetina con ciclodestrine o di deconi di deconi descrizione Complessi di paroxetina con ciclodestrine o di deconi delle descrizione Complessi di paroxetina con ciclodestrine o di deconi descrizione Complessi di versorieno, totale lir Complessi di picitale con traduzione in italiano Complessi di versorieno, totale lir Complessi di versorieno,				TTIVO pestinatario	C. DOMICILIO EL
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclode  TICIPATE ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE ISTANZA: DATA	[ 1 1 1 1 1 1 1 (prov) [ . 1				via \coprod
TICIPATE ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: INVENTOBI DESIGNATI Opponne nome Organica nome Org			· ·		B. TITOLO
INVENDED DISCORT    INVENDED DISCORDIT   Cognome none	destrine	<u>lerivati delle ciclodes</u>	na base con ciclodestrine o	si di paroxet:	Comples
INVENDED DISCORT    INVENDED DISCORDIT   Cognome none					
INVENDED DISCORT    INVENDED DISCORDIT   Cognome none					
INVENDED DISCORT    INVENDED DISCORDIT   Cognome none					1
BOTTONI Giuseppe  PRIORITÀ  RESONE C OFGREIZZAZIONE  10 PESSUNA  ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessuna  CLIPPE PRIORITÀ  ANNOTAZIONI ALLEGATA  R. SC.  C. 1) 2 FROY n. pop. (1.06 riassunto con disegno principale. descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  C. 2) 12 FROY n. pop. (1.06 riassunto con disegno principale. descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  C. 2) 12 FROY n. tav. (0.2 disegno (obbligatorio se cilato in descrizione. 1 esemplare)  C. 3) 14 FROY designazione inventore  C. 4) Q RE designazione inventore  C. 5) Q RE designazione inventore in italiano  C. 6. 5) Q RE designazione o atto di cessione  C. 7) Q nominativo completo del inchiedente  C. 8) Q nominativo completo del inchiedente  C. 7) Q nominat	OTOCOLLO LILILIA				
PRIORITÀ  nazione c organizzazione  sipo di priorità  numero di domanda  data di deposito  S/R  Data  SCIOGLIME Data  CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazio  CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazio  ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessuna  CUMENTAZIONE ALLEGATA  N. e.  C. 1) 2 PROV. n. pag. LLG  riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplane).  C. 2) 12 PROV. n. tav. IQ.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplane).  C. 3) LL RE  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  inc. 5) Q. RE  documenti di priorità con traduzione in italiano  controna singole pri  contr		cognome nome		SIGNATI COQ	E. INVENTORI D
PRIORITÀ  nazione c organizzazione  tipo di priorità  numero di domandia data di deposito  SCIOGLIM  Data  1)					, DO
nazione c organizzazione  tipo di priorità numero di domanos  data di deposito  S/R  S/R  S/R  S/R  CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazio  ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessuna  CIUMENTAZIONE ALLEBATA  N. es.  C. 1) 2 FROU n. pag. LLG  riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplane)  LL// LL//  C. 2) 2 FROU n. tav. Q.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  LL// LL//  LL// LL//  C. 3) 1 RE  lettera diricarico, procura o riterimento procura generale  LL// LL//  C. 5) Q RE  designazione inventore  Mocumenti di priorità con traduzione in italiano  contronta singole pr  INCONTINUA SI/NO  SITUATIONA SI/NO  REALE DI OEPOSITIU  MUMERO DI DOMANDA  NOVANTANOVE  ii giorno  DICLASSETTE  J. del mese di R  OOJ logii aggiunitivi per la concessione del brente comanda. corredata di n.  OOJ logii aggiunitivi per la concessione del brente comanda. corredata di n.  OOJ logii aggiunitivi per la concessione del brente comanda. corredata di n.  OOJ logii aggiunitivi per la concessione del brente del priorità con traduzione del priorita del promissione del per la concessione del promissione del promiss	LIMENTO DICEDVE	CCIOCI INTA	4)	TOW GIGGEPPE	
TRECENTO SESSANTACINQUEMILA.  DIEGO PALLINI  TRECENTOSESSANTACINQUEMILA.  DIEGO PALLINI  DIEGO PALLINI  NUMERO DI DOMANDA AUTENTICA SI/ND  SEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND  THEID PROVINCIALE IMD. COMM. ART. DI  MILANO  REALE DI DEPOSITIU  NUMERO DI DOMANDA  ANYANTANOVE  Bi giorno  DICLASSETTE  Jel mese di  NOVANTANOVE  Bi giorno  DICLASSETTE  Jel mese di  Jel m	Nº Protocolio	allegato			F. PRIORITÀ
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazio  ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessulna  CIUMENTAZIONE ALLEGATA  N. es.  C. 1) 2 PROV n. pag. 1.06 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).  C. 2) 2 PROV n. tav. 0.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).  C. 2) 1.1 REC.  designazione inventore.  designazione inventore.  designazione inventore.  documenti di priorità con traduzione in italiano	1 145			•	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazio:  ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessuria  CIUMENTAZIONE ALLEGATA  R. es.  C. 1) 2 FROV n. pag. 11.65 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  C. 2) 12 FROV n. tav. 0/2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  C. 2) 12 FROV n. tav. 0/2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  C. 2) 12 FROV n. tav. 0/2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  C. 3) 12 FROV n. tav. 0/2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 2 esemplare)  C. 4) 10 FROV designazione inventore  C. 5) 10 FROV decumenti di priorità con traduzione in italiano  C. 6) 10 FROV decumenti di priorità con traduzione in italiano  C. 7) 10 norminativo completo del ricolioledente  C. 7) 10 NO				suna	1) nes
ANNOTAZIONI SPECIALI  Nessuna  CUMENTAZIONE ALLEGATA  N. es  c. 1) [2] FROV. n. pag. [1,16] riassunto con disegno principale. descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).  c. 2) [2] FROV. n. tav. [0,2] disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).  c. 3) [1] RE lettera d'incarico, procura o riterimento procura generale  c. 4) [0] RIE designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  designazione inventore  designazione o atto di cessione  nominativo completo del richiedente  attestati di versamento, totale lire  TRECENTOSESSANTACINQUEMILA.=  MPILATO IL [1.7] [1.1] [1.999] FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)  DIEGO PALLINI  NUMERO DI DOMANDA NET. DI  MILANO  RIBALE DI DEPOSITII  NUMERO DI DOMANDA NOVANTANOVE ], il giorno DICIASSETTE ], del mese di Inchiedente in dichiedente in disprincipate del presente domanda, corredata di n. [0,0] logit aggiuntivi per la concessione del bre	<u> </u>	/// U <u>[[]/[</u> ]			2)
Nessuna    Cumentazione allegata   Scioglim N. esc.   Scioglim Obtion   Scioglim Obt			MICRORGANISMI, denominazio	ITATO DI RACCOLTA COLTURE	G. CENTRO ABI
Nessuna    Cumentazione allegata   Scioglim N. esc.   Scioglim Obtion   Scioglim Obt		7.3.	20000		L
COMMENTAZIONE ALLEGATA  N. es. N. es. N. es. 1) 2 PROV n. pag. 1.6 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).  1. 2 PROV n. tav. 0.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).  1. 2 PROV n. tav. 0.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).  1. 2 PROV n. tav. 0.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).  1. 3 1 NE 1. designazione inventore 1. 4 0 NE 1. designazione inventore 1. 5 0 NE 1. designazione inventore 1. 5 0 NE 1. designazione inventore 1. 5 0 NE 1. designazione o atto di cessione 1. 5 0 NE 1. designazione o atto di cessione 1. 5 0 NE 1. TECENTOSESSANTACINQUEMILA.  1. 7 1 1.1 1 1.9 9 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) 1. DIEGO PALLINI 1. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/ND 1. COPIA SI PRE		1 (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1		SPECIALI	H. ANNOTAZION
SCIOCIMENTAZIONE ALLEGATA  N. es.  (c. 1)   2   PROV   n. pag.   116   riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)		<u> </u>		suna	Nes
SCIOCIMENTAZIONE ALLEGATA  N. es.  (c. 1)   2   PROV   n. pag.   116   riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)		<u> </u>			1
SCIOCIMENTAZIONE ALLEGATA  N. es.  (c. 1)   2   PROV   n. pag.   116   riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)		259			!
N. es.  N. es.		la Tari	The state of the s		1
ic. 1) 2 PROV n. pag. 116 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)  10. 2) PROV n. tav. 10.2 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  11. RES lettera d'incarico, procura o riterimento procura generale  12. C. 2) RES designazione inventore  13. C. 4) Q. RES designazione inventore  14. C. 5) Q. RES documenti di priorità con traduzione in italiano  15. C. 6) Q. RES autorizzazione o atto di cessione  15. C. 7) IQ nominativo completo del richiedente  17. CENTOSESSANTACINQUEMILA  17. CIL 11. I 1999 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) DIEGO PALLINI  17. INDIVIDUA SI/NO IND  18. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SII  18. CENTOSESSANTACINQUEMILA	GLIMENTO BISERVE			ALLEGATA	DOCUMENTAZION
Interest	N° Protecollo		indicalibration and indicate all and indicate a configuration of the con	11.6	
Section   Color   Co		ganono i duompiano,		· •	
designazione inventore  designazione intentore  design				PROV n. tav. UiZ	
documenti di priorità con traduzione in italiano	' [] / []			RIS	· ·
autorizzazione o atto di cessione  noc. 7) O nominativo completo del richiedente  attestati di versamento, totale lire. TRECENTOSESSANTACINQUEMILA. =  OMPILATO IL 1.7/11/12/1999 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) DIEGO PALLINI  DITINUA SI/NO NO  EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S:1  FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  ERBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA MILANO  anno millenovecente NOVANTANOVE i il giorno DICIASSETTE del mese di la richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.  OQJ togli aggiuntivi per la concessione del bre	<u> </u>		designazione inventore	RIS	Doc. 4) [O
autorizzazione o atto di cessione  nominativo completo del richiedente  attestati di versamento, totale lire.  TRECENTOSESSANTACINQUEMILA. =  DIPPILATO IL 1.7/1.1/1.1999  FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)  DIEGO PALLINI  DITINUA SI/NO INO  EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S.I.  FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI  ERBALE DI DEPOSITII  NUMERO DI DOMANDA  NUMERO DI DOMANDA  NUMERO DI DOMANDA  NOVANTANOVE  I il giorno  DICIASSETTE  del mese di Inchiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.  OOJ togli aggiuntivi per la concessione del bre	le priorité	confronta singole prio	documenti di priorità con traduzione in italiano	RIS	Doc. 5) (O
attestati di versamento, totale lire   TRECENTOSESSANTACINQUEMILA .=	لىبىلالىيا/	ـــا/لــا/لــ	autorizzazione o atto di cessione	RIS .	
TRECENTOSESSANTACINQUEMILA.=  OMPILATO IL 1.7/1.1/1.999 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) DIEGO PALLINI  DITINUA SI/NO NO  EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S.I.  FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  ERBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA MILANO  ERBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA MILANO  INDICIASSETTE , del mese di li richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.  OOJ togli aggiuntivi per la concessione del bre	- the	<b>L</b>			
PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S.I.  FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  REBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA MILANO  ANNO MILANO  ANN	obbligato			TRE	·
EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S.I.  FICID PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  ERBALE DI DEPOSITU NUMERO DI DOMANDA XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Ma	IEGO PALLINI		Samento, totale me	·
EL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S.I.  FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  RBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX					
FICID PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO  RBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA MILANO  anno millenovecente NOVANTANOVE il giorno DICIASSETTE, del mese di Il richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.		V	ora sezago (S:I)		
RBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA NEL ANTONIA NUMERO DI DOMANDA NEL ANTONIA NOVE I il giorno DICIASSETTE del mese di Il richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.		٠	10h 0// h0	THE STRUCTURE OF THE PURE	NET LHEZENIE
RBALE DI DEPOSITII NUMERO DI DOMANDA NEL ANTONIA NUMERO DI DOMANDA NEL ANTONIA NOVE I il giorno DICIASSETTE del mese di Il richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda. corredata di n.	codice <b>1</b> _		WTT 4 W 2		
anno millenovecente NOVANTANOVE i il giorno DICIASSETTE del mese di la respectationali di la concessione del bre in concessione del brein del	codice u	000406		ALE IND. COMM. ART. DI	
i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.		1029/14C 4 U U	NDA LAMTOOMA DOTACO X NITO 9 A	ISITU NUMERO DI DOM	VERBALE DI DEP
() tallieuerica () Soft mindicator () regulated 2 to 2 t			ANTANOVE il giorno DICIA	anto NO	L'anno millenoved
ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE	di brevetto soprariportato.	[OO] fogli aggiuntivi per la concessione del brevo	ato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.	sopraindicato(i) ha(hanno) prese	il(i) richiedente(i)
	<del>/</del>		ε	I VARIE DELL'UFFICIALE ROGA	I. ANNOTAZION
	_//_			·	L
	<i>//</i>			•	i

cell'unicio

Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.		
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.	na base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine	
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.	na base con crerocco a more a constantina	
Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.		
1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.	ina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine	e e
THE WIND AND THE PARTY OF THE P	go in composizioni farmaceutiche liquide e solide per son	n—
ZOUNG	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	MATICALDX HOLEG	
	20000	
	WIND THE PARTY OF	
DISEGNO		
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

2131FTIT

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo: "Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine"

a nome di: ITALFARMACO S.p.A.

con sede in: MILANO

inventori designati: MASCAGNI Paolo, BOTTONI Giuseppe

depositata il

con n.

17 NOV. 1999

## Tecnica anteriore

La paroxetina è una base organica avente la seguente formula:

Essa è impiegata come agente terapeutico per varie forme patologiche ed in particolare per la depressione e per il morbo di Parkinson grazie alla sua attività inibitoria della ricaptazione neuronale della serotonina (5-HT).

Nelle applicazioni farmaceutiche la paroxetina è comunemente usata nella sua forma cristallina di idrocloruro emiidrato (U.S. 4.721.723).

Tuttavia, la scarsa solubilità in acqua di questo composto limita la

possibilità di preparare forme farmaceutiche liquide con un'idonea concentrazione di principio attivo mentre le forme farmaceutiche solide mostrano una limitata biodisponibilità ed una notevole variabilità dei livelli plasmatici nei vari pazienti.

Paroxetina idrocloruro in forma amorfa avente il vantaggio di una più rapida solubilizzazione, è invece descritta nei brevetti EP810224 e WO98/31365.

Comunque, i sali della paroxetina, a causa delle loro caratteristiche ioniche, non sono direttamente assorbiti dalla parete gastrointestinale ma devono prima trasformarsi nella paroxetina non salificata che per le sue caratteristiche lipofile è in grado di attraversare la mucosa gastrointestinale.

Il processo di trasformazione è legato alla costante di equilibrio rappresentata dalla formula: paroxetina HX paroxetina + HX ed è influenzato dal pH del mezzo.

D'altra parte la paroxetina come base libera è difficilmente utilizzabile tal quale per la realizzazione di forme farmaceutiche in quanto è costituita da un liquido denso avente caratteristiche oleose oppure da un solido ceroso. Inoltre essa si decompone facilmente ossidandosi e la sua solubilità in acqua è molto bassa.

In realtà, nella domanda WO99/26625 vengono rivendicate capsule contenenti paroxetina come base libera o come sale farmaceuticamente accettabile in un carrier liquido o solido.

Tuttavia le numerose composizioni riportate (esempi 1-30) prevedono l'impiego di paroxetina idrocloruro, mentre gli esempi successivi (esempi



31-44) si riferiscono a formulazioni liquide di paroxetina (non è specificato se come base o come sale) in Pharmasolve, olic e lipidi.

Come carrier solidi o semisolidi sono citati grassi, cere e polimeri filmogeni o termoplastici.

#### Sommario

Ora è stato trovato che è possibile preparare complessi della paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide.

Detti complessi consentono di superare gli svantaggi della tecnica nota.

Infatti i complessi secondo la presente invenzione hanno la forma di polvere scorrevole, presentano un'elevata stabilità chimica, una buona solubilità in acqua e sono disponibili per l'assorbimento da parte della mucosa intestinale in modo indipendente dal pH.

Detti complessi possono essere preparati mediante un processo che comprende i seguenti stadi:

- a) si prepara una soluzione acquosa di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine;
- b) si disperde paroxetina base nella soluzione dello stadio a);
- c) la sospensione dello stadio b) viene raffreddata ed il prodotto in forma solida viene separato mediante filtrazione;
- d) l'acqua contenuta nel prodotto solido separato viene parzialmente rimossa.

## Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a complessi di inclusione di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine, atti alla





preparazione di composizioni farmaceutiche solide e liquide.

Detti complessi sono preferibilmente preparati secondo un processo che comprende i seguenti stadi:

- a) si prepara una soluzione acquosa di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine;
- b) si disperde paroxetina base nella soluzione dello stadio a);
- c) la sospensione dello stadio b) viene raffreddata ed il prodotto in forma solida viene recuperato mediante filtrazione;
- d) l'acqua contenuta nel prodotto solido separato viene parzialmente

<del>rimossa.</del>

La paroxetina base può essere impiegata sia nella forma di solido ceroso in scaglie sia nella forma di liquido oleoso.

Le ciclodestrine possono essere  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ - ciclodestrina, in forma anidra o idrata.

l derivati delle ciclodestrine possono essere eptakis (2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, (2,3,6-tri-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, monosuccinil eptakis (2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina, ciclodestrine sulfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.

Preferibilmente nella presente invenzione vengono impiegate  $\beta$ -ciclodestrina e 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina.

Per la preparazione dello stadio a) la ciclodestrina o il derivato della ciclodestrina viene aggiunto all'acqua in quantità tale da ottenere una concentrazione da 1 a 100 g/l, e la soluzione, riscaldata a temperatura compresa fra 25 e 50°C, viene mantenuta in agitazione per un tempo da

30 a 180 minuti.



Lo stadio b) è realizzato aggiungendo la paroxetina base nella soluzione dello stadio a) e mantenendo la miscela sotto agitazione per un tempo compreso fra 3 e 12 ore a temperatura compresa fra 25 e 50°C, sotto atmosfera inerte.

La quantità di paroxetina base aggiunta è tale da ottenere un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20 e preferibilmente compreso fra 1:0,5 e 1:2.

Nello stadio c) la sospensione ottenuta nello stadio b) viene raffreddata a temperatura compresa fra 4 e 20°C e mantenuta a questa temperatura

per un tempo compreso fra 1 e 20 ore.

Nello stadio d) il prodotto solido ottenuto mediante filtrazione della sospensione dello stadio c) viene disidratato sino ad ottenere un prodotto con contenuto di acqua compreso fra 1 e 20% e preferibilmente compreso fra 2 e 15%.

La disidratazione viene effettuata per trattamento sotto vuoto a temperatura da 20 a 40°C oppure per trattamento con flusso di gas inerte a temperatura da 5 a 40°C.

Come prima alternativa al processo sopra descritto, i complessi secondo l'invenzione sono preparati mediante formazione di un impasto di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine con paroxetina base ed acqua. L'acqua è in quantità compresa fra 20 e 100 % rispetto al peso delle sostanze solide.

L'impasto viene miscelato intimamente mediante agitatore meccanico oppure mediante trattamento con ultrasuoni, a temperatura compresa

fra 25 e 50°C, per un tempo compreso fra 3 e 24 ore.



L'impasto viene infine parzialmente disidratato come descritto sopra.

Come seconda alternativa, quando la paroxetina base è in forma di liquido oleoso, questo viene addizionato lentamente alla ciclodestrina, o ad un suo derivato, in un miscelatore per polveri mantenuto in agitazione per un tempo da 3 a 24 ore, ad una temperatura da 25 a 50 °C.

Anche in questo caso il trattamento in miscelatore per polveri può essere sostituito con un trattamento ad ultrasuoni.

Comunque, qualunque sia il processo utilizzato, il prodotto ottenuto viene setacciato su rete da 250 µm in modo da ottenere un prodotto avente granulometria adatta alle successive lavorazioni.

I complessi della presente invenzione sono prodotti nuovi come dimostrato dai risultati delle caratterizzazioni riportate più avanti.

In particolare questi prodotti hanno le seguenti caratteristiche:

- uno stato fisico più favorevole alla lavorazione con i comuni processi di produzione di forme farmaceutiche presentandosi sotto forma di polvere scorrevole invece che di massa cerosa o di liquido oleoso;
- una maggiore solubilità in acqua rispetto a quella del prodotto non complessato, e precisamente una solubilità da 2,0 a 4,0 mg/ml.
- mediante caratterizzazione NMR mostrano una variazione positiva del chemical shift dei protoni interni alla cavità delle ciclodestrine;
- mediante analisi termica differenziale (DSC) si evidenzia la scomparsa del picco di decomposizione della paroxetina base tra 260°C e 300°C.

Inoltre, grazie al processo impiegato i prodotti della presente invenzione sono esenti da solventi organici che, invece, sono presenti in molte



preparazioni della tecnica nota.

Grazie alle loro caratteristiche, i prodotti della presente invenzione possono essere impiegati per la preparazione di composizioni farmaceutiche solide e liquide per la somministrazione orale e per la somministrazione parenterale con effetti migliorati nel trattamento della depressione e del morbo di Parkinson e delle altre patologie curabili mediante somministrazione di paroxetina.

Dette composizioni comprendono una dose farmaceuticamente efficace di un complesso secondo la presente invenzione in miscela con diluenti

od eccipienti farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione riguarda anche un metodo terapeutico per il trattamento di soggetti affetti da depressione o da morbo di Parkinson o da altre patologie curabili mediante paroxetina, che consiste nella somministrazione di detti complessi in quantità corrispondente a 5-40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1-20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

A scopo illustrativo vengono riportati i seguenti esempi.

#### Esempio 1

In un reattore di vetro vengono introdotti 50 ml di acqua deionizzata che viene riscaldata a 45°C ed in essa si solubilizzano 3,5 g di  $\beta$ -ciclodestrina.

Nella soluzione ottenuta si disperde 1 g di paroxetina base e la sospensione viene mantenuta in agitazione a temperatura di 45 °C per un tempo di 5 ore.

La sospensione ottenuta viene raffreddata a temperatura di 15°C ed il



# Noterbanoio & Gervesi S.p.A.



precipitato viene recuperato mediante filtrazione su filtro di acetato di cellulosa.

Il prodotto ottenuto viene essiccato in stufa sotto vuoto a 40°C per 12 ore, fino ad un contenuto residuo di acqua del 9 %, determinato con il metodo Karl Fisher.

Si ottengono 4,3 g di prodotto In forma di polvere scorrevole nel quale il rapporto molare tra paroxetina base e β-ciclodestrina è circa 1:1,3.

Il prodotto è stato setacciato su rete da 250 μm e caratterizzato come

descritto più avanti.

#### Esempio 2

In un miscelatore per polveri vengono introdotti 70 g di  $\beta$ -ciclodestrina e vengono aggiunti lentamente sotto agitazione 20 g di paroxetina base in forma di olio.

Si continua l'agitazione per 12 ore ottenendo una miscela omogenea.

Si ottengono 86 g di prodotto in forma di polvere scorrevole che viene setacciata attraverso rete da 250  $\mu m$ .

Il prodotto ha un rapporto molare fra paroxetina base e  $\beta$ -ciclodestrina di circa 1:1.

Il prodotto è stato caratterizzato come descritto più avanti per l'esempio 1 con risultati similari.

### Esempio 3

E' stato ripetuto l'esempio 1 con la differenza che è stata impiegata 2-idrossipropil-β-ciclodestrina (4,0 g) invece della β-ciclodestrina.

Sono stati ottenuti 4,7 g di prodotto in forma di polvere scorrevole.

Anche questo prodotto è stato caratterizzato come descritto per



l'esempio 1 con risultati similari.

#### Caratterizzazione del prodotto secondo la presente invenzione

Il prodotto dell'esempio 1 è stato caratterizzato allo scopo di determinare le caratteristiche chimiche e fisiche di particolare interesse per l'applicazione farmaceutica e le caratteristiche strutturali atte a documentare la formazione del complesso.

#### A) Contenuto di paroxetina base

Il contenuto di paroxetina base nel prodotto dell'esempio 1 è stato determinato mediante spettrofotometria a 293 nm in confronto con una soluzione standard di paroxetina base. Il contenuto di paroxetina base è

risultato essere il 18% in peso pari ad un rapporto molare di circa 1:1,3.

#### B) Solubilità del prodotto

Il prodotto ottenuto come nell'esempio 1 (5 g) è stato aggiunto a 10 ml di acqua deionizzata e mantenuto in agitazione per 4 ore a temperatura ambiente.

La sospensione è stata filtrata attraverso un filtro di acetato di cellulosa allo scopo di rimuovere il prodotto indisciolto.

La soluzione è stata testata mediante spettrofotometria a 293 nm contro una soluzione standard di paroxetina base.

Il contenuto di paroxetina base nella soluzione è risultato di 2,3 mg/ml. In un altro campione ottenuto in modo analogo all'esempio 1 è stata trovata una solubilità di 3,1 mg/ml.

Per confronto in modo analogo è stata valutata la solubilità della paroxetina base tal quale. E' stata trovata una solubilità di 0,3 mg/ml.

#### C) Caratterizzazione NMR

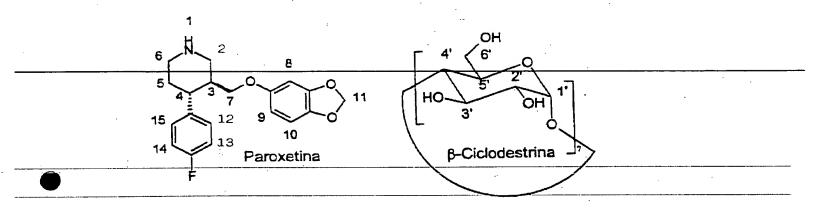
al

Mediante caratterizzazione NMR del prodotto si nota una variazione positiva del chemical shift dei protoni interni alla cavità della ciclodestrine.

Viene così dimostrato che il prodotto è costituito da un complesso della paroxetina base con la  $\beta$ -ciclodestrina.

Lrisultati sono riportati nella tabella 1.


TABELLA 1



Protoni	Molteplicità		Paroxetina	Prodotto dell'esempio 1		
			base			
H <sub>12,15</sub>	dd(2	2H)	7,18 (-0,01)	7	',25 (0,06)	
H <sub>13,14</sub>			6,97 (-0,02)	7	7,09 (0,10)	
H <sub>10</sub>	a (1		6,60 (-0,02)	(	6,64 (0,02)	
H <sub>e</sub>	d (1		6,32 (-0,01)	(	6,47 (0,14)	
H <sub>9</sub>	ad (		6,11 (-0,02)	6,09 (-0,04)		
H <sub>11</sub>	s (2		5,79 (-0,02)	5,86 (1H) (0,05)		5)
'''		,		5,80 (1H) (-0,01)		01)
	β-Ciclodestrina		.,			
	Ţ			3 81 (-0 13)	3,81 (-0,13)	
H <sub>3</sub> ,	t (1H)	3,94		0,01 (0,10)	5,5 . ( 5,7.6)	
H <sub>2</sub> .	dd (1H)	3,62		3,63 (0,01)	3,64 (0,02)	





D) Analisi termica differenziale (DSC)

E' stato effettuate un test DSC del prodotto preparato come descritto nell'esempio 1 operando nelle seguenti condizioni:

Apparecchiatura:

Perkin Elmer DSC7

Intervallo di temperatura:

50-300°C

Velocità di riscaldamento:

10°C/minuto

Il termogramma è riportato nella fig. 1. Si può notare l'assenza del picco

di decomposizione tra 260°C e 300°C caratteristico della paroxetina

base (fig.2), a dimostrazione dell'avvenuta complessazione.

E) Valutazione della stabilità

Circa 200 mg rispettivamente di paroxetina base e 1 g del complesso paroxetina base - β-ciclodestrina (corrispondente a 180 mg c.a. di paroxetina base) sono stati introdotti in recipienti di vetro bianco neutro e stoccati, aperti, in stufa alla temperatura di 60°C.

Il prodotto dei due recipienti è stato valutato, per quanto riguarda l'aspetto, dopo 48 ore di stoccaggio.

I risultati sono riportati nella tabella seguente:

		· 1 · · · · ·
	Paroxetina base	Paroxetina
		base-βciclodestrina
Iniziale	Liquido giallo paglierino	Polvere bianca
48h 60°C	Liquido marrone	Polvere bianca

Questi risultati dimostrano che l'incorporazione della paroxetina base nella β-ciclodestrina è in grado di conferire stabilità al principio attivo.



#### Rivendicazioni

- Complessi della paroxetina base con una ciclodestrina o con un derivato delle ciclodestrine.
- 2. Complessi secondo la rivendicazione 1 caratterizzati da forma di polvere scorrevole, stabilità chimica, contenuto di acqua da 1,0 a 20% in peso, solubilità in acqua a temperatura ambiente da 2,0 a 4,0 mg/ml, assenza di eventi termici da DSC nell'intervallo da 100 a 300°C.
- 3. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è scelta dal gruppo costituito da  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodestrina,
- 4. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è la β-ciclodestrina.
- 5. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è scelto dal gruppo costituito da eptakis (2,6-di-O-metil)-β-ciclodestrina, eptakis(2,3,6-tri-O-metil)-β-ciclodestrina, monosuccinil-eptakis(2,6-di-O-metil)-β-ciclodestrina, 2-idrossipropil-β-ciclodestrina e ciclodestrine solfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.
- Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è la 2-idrossipropil-β-ciclodestrina.
- 7. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto di avere un contenuto in acqua compreso fra 2 e 15%.
- 8. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare tra la paroxetina base e detta ciclodestrina o derivato



della ciclodestrina è compreso tra 1:0,25 e 1:20.

- 9. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare tra la paroxetina base e detta ciclodestrina o derivato della ciclodestrina è compreso tra 1:0,5 e 1:2.
- 10. Processo per la preparazione dei complessi come definiti dalla rivendicazione 1, comprendente i seguenti stadi:
- a) si porta a contatto la paroxetina base con acqua ed una ciclodestrina
   o un derivato della ciclodestrina;
- b) la miscela ottenuta viene agitata per ottenere una sospensione omogenea;
- c) detta sospensione viene filtrata;
- d) l'acqua viene parzialmente rimossa ottenendo il complesso allo stato solido.
- 11. Processo per la preparazione di complessi come definiti nella rivendicazione 1 comprendente l'addizionare lentamente la paroxetina base in forma di liquido oleoso ad una ciclodestrina o ad un derivato della ciclodestrina in un miscelatore per polveri o ad ultrasuoni e continuando l'agitazione per un tempo da 3 a 24 ore a temperatura da 25 a 50°C.
- 12. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detto stadio a) è condotto a temperatura compresa tra 25°C e 50°C.
- 13. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detto stadio d) è realizzato mediante agitazione meccanica o mediante ultrasuoni.
- 14. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che



detto stadio d) è realizzato mediante essiccamento sotto vuoto o con flusso di gas inerte.

- 15. Composizioni farmaceutiche contenenti come sostanza attiva una dose farmaceuticamente efficace di un complesso come definito nella rivendicazione 1, in miscela con diluenti o eccipienti farmaceuticamente accettabili.
- 16. Composizioni secondo la rivendicazione 14 in forma solida o liquida, per somministrazione orale e per somministrazione parenterale.
- 17. Metodo terapeutico per il trattamento di pazienti affetti da depressione o da morbo di Parkinson o da altre patologie curabili con paroxetina consistente nella somministrazione di un complesso come definito nella rivendicazione 1, in quantità corrispondente a 5-40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1-20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

(PIC/lm)

Milano, li 17 Novembre 1999

p. ITALFARMACO S.p.A.

il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

